

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-100287

(43) 公開日 平成9年(1997)4月15日

(51) Int.Cl.⁸

C 0 7 F 7/18

識別記号

庁内整理番号

F I

C 0 7 F 7/18

技術表示箇所

T

審査請求 有 請求項の数 1 O L (全 19 頁)

(21) 出願番号 特願平8-118930
 (62) 分割の表示 特願平2-512071の分割
 (22) 出願日 平成2年(1990)8月16日
 (31) 優先権主張番号 3 9 4 4 4 8
 (32) 優先日 1989年8月16日
 (33) 優先権主張国 米国 (U S)

(71) 出願人 596066781
 ヘキストーラッセル ファーマシューティ
 カルズ インコーポレイティド
 アメリカ合衆国, ニュージャージー
 08876, サマービル, ノース ルート 202
 -206
 (72) 発明者 エフランド, リチャード チャールズ
 アメリカ合衆国, ニュージャージー
 08807, ブリッジウォーター, ローリング
 ヒルズ ロード 544
 (74) 代理人 弁理士 石田 敬 (外2名)

最終頁に続く

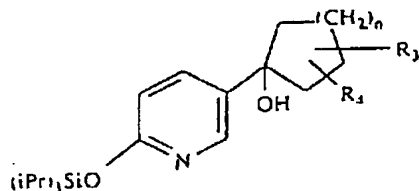
(54) 【発明の名称】 ピリジン誘導体の製造方法

(57) 【要約】

【課題】 ピリジン誘導体の製造方法を提供する。

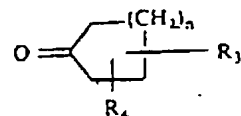
【解決手段】 本発明は、下記一般式：

【化1】



〔式中、 R_3 は水素又は低級アルキルであり； R_4 は水素又は低級アルキルであり；そして n は1, 2又は3である〕で表わされる化合物の調製方法に関し、この方法は5-ブromo-2-(トリイソプロピルシリルオキシ)ピリジンと n -BuLiとを反応せしめ、そしてその後、得られたアニオンと下記一般式：

【化2】



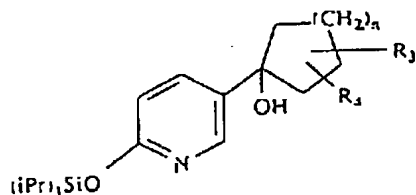
で表わされる化合物とを反応せしめ前記化合物を得ることを含んで成る。

1

【特許請求の範囲】

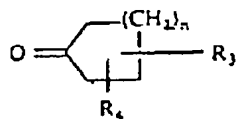
【請求項1】 下記一般式：

【化1】



〔式中、R₃は水素又は低級アルキルであり；R₄は水素又は低級アルキルであり；そしてnは1，2又は3である〕で表わされる化合物の調製方法であって、5-ブプロモ-2-（トリイソプロピルシリルオキシ）ピリジンとn-BuLiとを反応せしめ、そしてその後、得られたアニオンと下記一般式：

【化2】



で表わされる化合物とを反応せしめ前記化合物を得ることを含んで成る方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

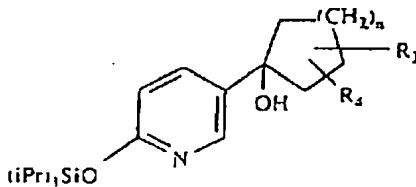
【発明の属する技術分野】本発明は、ピリジン誘導体の製造方法に関する。

【0002】

【課題を解決するための手段】本発明は、下記一般式

【0003】

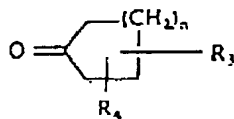
【化3】



【0004】〔式中、R₃は水素又は低級アルキルであり；R₄は水素又は低級アルキルであり；そしてnは1，2又は3である〕で表わされる化合物の調製方法に関し、この方法は5-ブプロモ-2-（トリイソプロピルシリルオキシ）ピリジンとn-BuLiとを反応せしめ、そしてその後、得られたアニオンと下記一般式：

【0005】

【化4】

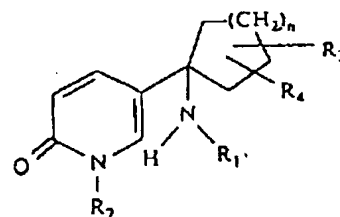


2

* 【0006】で表わされる化合物とを反応せしめ前記化合物を得ることを含んで成る。本発明方法によって得られる化合物を用いて、下記一般式：

【0007】

【化5】

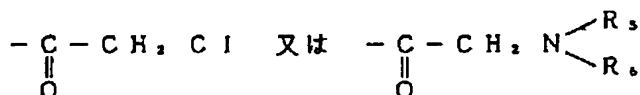


10

【0008】〔式中、nは1，2又は3であり；R₁は水素、ホルミル、低級アルキルカルボニル、アリール低級アルキルカルボニル、低級アルキル、アリール低級アルキル、

【0009】

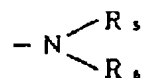
【化6】



【0010】であり、ここでR₅及びR₆は独立して低級アルキルであり、又は他方、全体として取られる基

【0011】

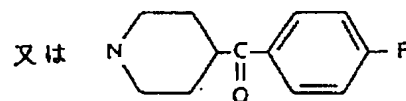
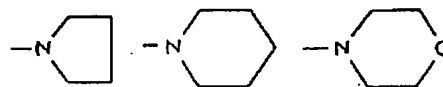
【化7】



【0012】は、

【0013】

30 【化8】

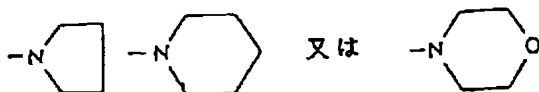
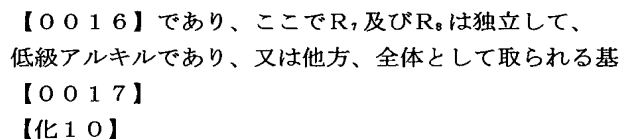


40 【0014】であり；R₅は水素、低級アルキル、低級アルケニル、アリール低級アルキル、

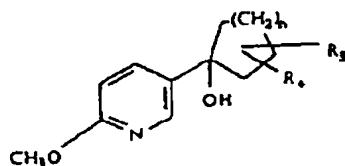
【0015】

【化9】

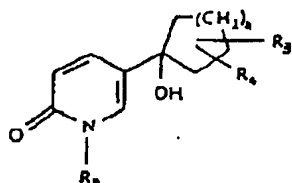
*



【0 0 1 9】
【化 1 1】

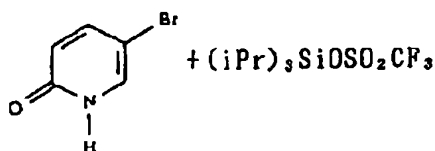


11、及び

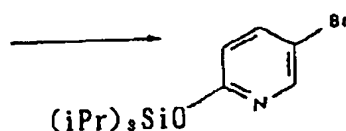


111

【0020】〔式中、R₉は低級アルキル又はアリール低級アルキルである〕で表わされる化合物も得られる。 *



(IV)



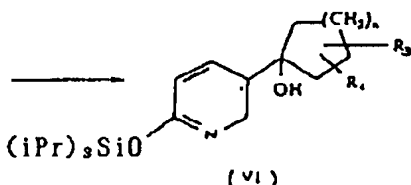
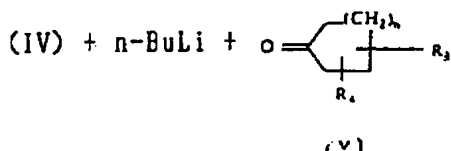
【0025】上記反応は典型的には、適切な酸スキャベ ※ ※ンジャー、たとえば2, 6-ジメチルピリジン及び適切

な溶媒、たとえばジクロロメタンの存在下で、約0~25℃の温度で行なわれる。

段階B：化合物IVを、下記のようにしてn-BuLiと反応せしめ、そしてその後、得られたアニオンを式Vの環状ケトンと反応せしめ、式VIの化合物を得た：

【 0 0 2 6 】

【化 1 3】

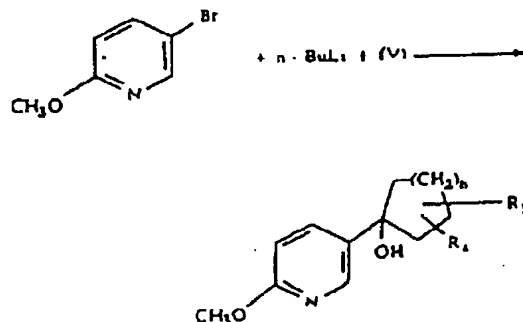
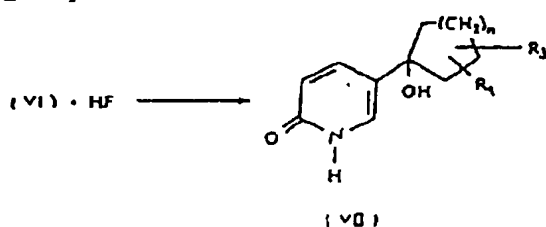


【0027】化合物IVとn-BuLiとの間の反応は、典型的には、適切な溶媒、たとえばジエチルエーテル中において、約-78~0℃の温度で行なわれる。得られた複合体と化合物Vとの間の続く反応は、典型的には、同じ溶媒中において約-78~25℃の温度で行なわれる。

段階C：化合物VIを、下記のようにして弗化水素酸と反応せしめ、式VIIの化合物を得た：

【0028】

【化 1 4】



【0033】段階F：化合物IXを、下記のようにして式R₁₀-Hal〔式中、Halは臭素又はヨウ素である〕で表わされるハリド化合物と反応せしめ、化合物VIIIを得た。

$$(IX) + R_{10}-H a l \rightarrow (VIII)$$

(4)

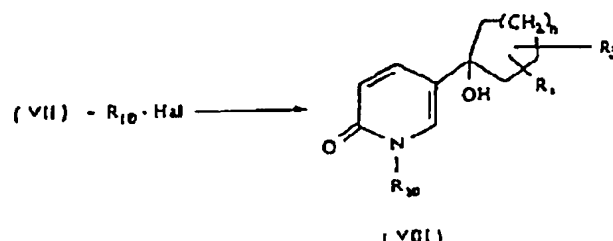
6

* 【0029】 上記反応は典型的には、適切な溶媒、たとえばアセトニトリル中、化合物VIの溶液にHFの水溶液を添加し、そして得られた化合物を約0〜25℃の温度で攪拌することによって行なわれる。

段階D：化合物VII を、下記のようにして、式R₁₀-H a l〔式中、H a lは塩素、臭素又はヨウ素であり、そしてR₁₀は低級アルキル又はアリール低級アルキルである〕で表わされるハリド化合物と、当業界において知られている態様で反応せしめ、式VIIIの化合物を得た：

10 【 0 0 3 0 】

【化 1 5】



【0031】前記段階A～Dにおけるように、下記段階
20 E及びFを利用することができる。

段階E: 5-ブromo-2-メトキシピリジンを、下記のようにしてn-BuLiと反応せしめ、そしてその後、得られたアニオンを、段階Bにおけるのと実質的に同じ態様で化合物Vと反応せしめ、式IXの化合物を得た:

【0032】

【化 1 6】

※上記反応は、無機塩基、たとえば炭酸カリウム及び適切な媒体、たとえばアセトニトリルの存在下で約60～85℃の温度で典型的には行なわれる。

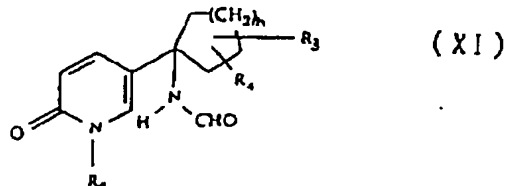
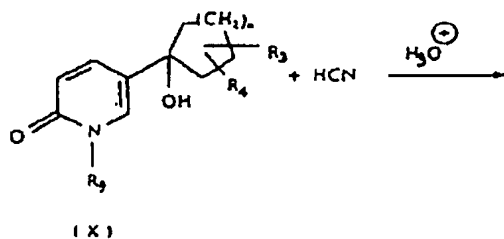
段階G：段階C，D又はFから得られた式Xの化合物を、下記のようにして、HCNとのRitter反応に

※ 50

ゆだね、それによって化合物Xの第三OH基を-NHC
HO基に転換し、式XIの化合物を得た：

* 【0034】

* 【化17】

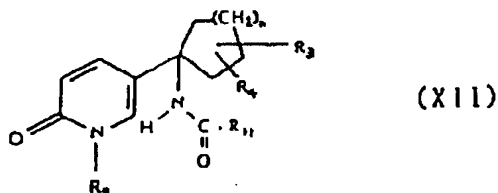


【0035】典型的には、上記反応は、シアン化カリウム、トリフルオロ酢酸及び濃硫酸の存在下で約0～25℃の温度で行なわれる。

段階H：化合物Xを、下記のようにして、式R₁₁-CN〔式中、R₁₁は低級アルキルである〕で表わされるニトリル化合物とのRitter反応にゆだね、式XIIの化合物を得た：

【0036】

【化18】



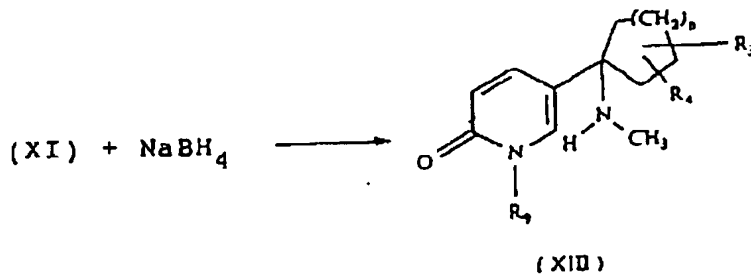
※【0037】典型的には、上記反応は、濃硫酸の存在下で行なわれる。場合によっては、ニトリルR₁₁CN又はトリフルオロ酢酸が補助溶媒として使用され得る。典型的には、反応は約0～25℃の温度で行なわれる。

20 段階I：化合物XIを、下記のようにしてNaBH₄と反応せしめ、式XIIIの化合物を得る：

【0038】

【化19】

※



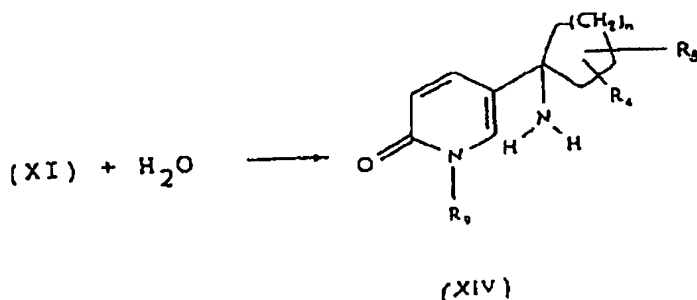
【0039】典型的には、上記反応は、適切な媒体、たとえば酢酸及びテトラヒドロフランの混合物下で約50～65℃の温度で行なわれる。

段階J：化合物XIを、下記のようにして加水分解し、式★

★XIVの化合物を得た：

40 【0040】

【化20】

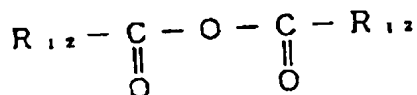


【0041】上記反応は典型的には、塩酸及びメタノールの存在下で約25～65℃の温度で行なわれる。

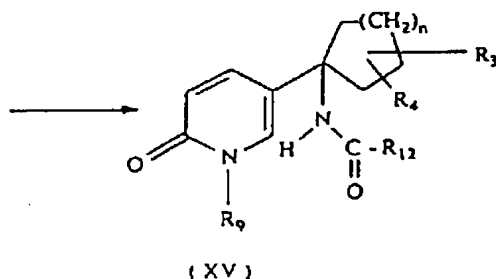
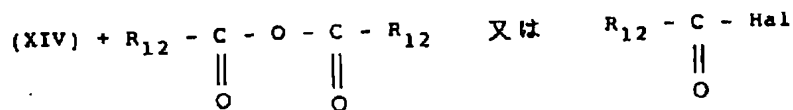
段階K：化合物XIVを、下記のようにして、下記一般式：

【0042】

【化21】

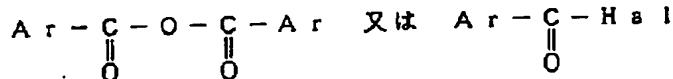


【0043】〔式中、 R_{12} は低級アルキル又はアリール低級アルキルである〕で表わされる酸無水物又は下記一 *



【0047】上記反応は典型的には、酸スキベンジャー、たとえばトリエチルアミン及び適切な溶媒、たとえばジクロロメタンの存在下で約0～25℃の温度で行なわれる。

※

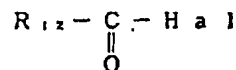


【0049】〔式中、 Ar はアリール基であり、そして Hal は塩素又は臭素である〕で表わされる化合物約2モル当量と反応せしめ、式XVIの化合物を得た： ★

* 般式：

【0044】

【化22】



【0045】〔式中、 Hal は塩素又は臭素である〕で表わされる酸ハリドと反応せしめ、式XVの化合物を得た：

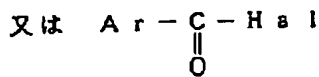
20 【0046】

【化23】

※段階L：段階Jから得られた式XIV_aの化合物を、下記のようにして、一般式：

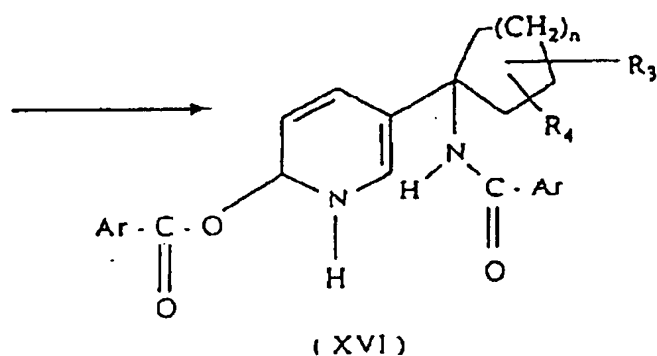
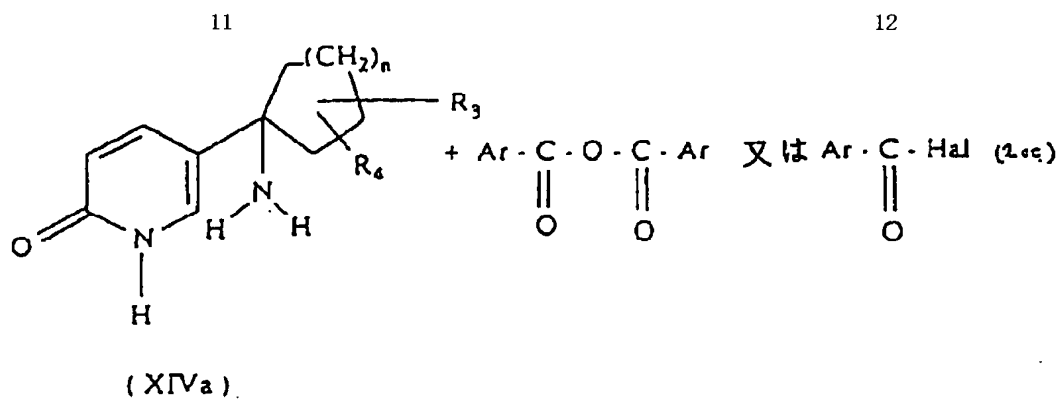
【0048】

【化24】



★【0050】

【化25】



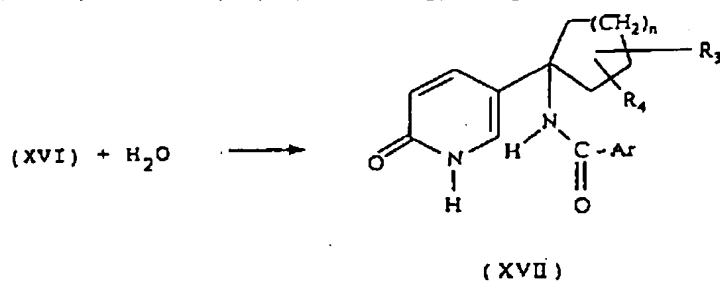
【0051】式XVIの新規化合物は、本発明の範囲内に存在する。

段階M：化合物XVIを、下記のようにして加水分解し、*

* 式XVIIの化合物を得た：

【0052】

【化26】

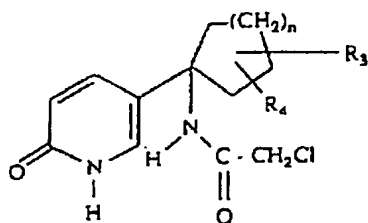
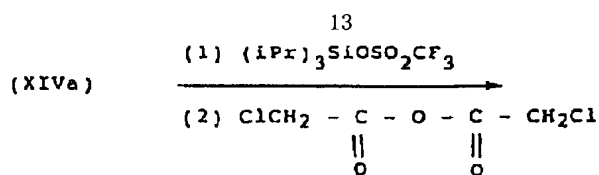


【0053】この加水分解は典型的には、段階Jで使用するのに類似する酸及び溶媒の助けで行なわれる。

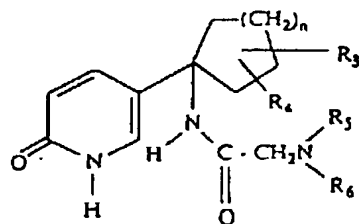
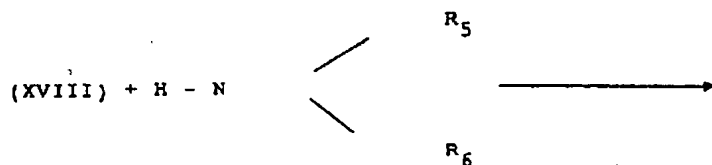
段階N：化合物XIV_aを、下記のようにして、段階Aにおけるのと実質的に同じ態様でトリイソプロピルシリルトリフルオロメタンスルホネートと反応せしめ、そしてその後、得られた生成物を、クロロ酢酸無水物と反応せしめ、式XVIII化合物を得た：

【0054】

【化27】



(XVIII)



(XIX)

【0059】上記反応を典型的には、第三アミン、たとえばジイソプロピルエチルアミン及び適切な溶媒、たとえばアセトニトリルの存在下で約50～65℃の温度で行なわれる。

段階P：段階Gで得られた式XI.の化合物を、下記のようにして

【0060】

【化30】

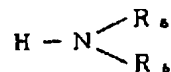
14

【0055】上記第2反応は、典型的には、ポリ(4-ビニルピリジン)及び触媒量のN,N-ジメチル-4-アミノピリジン並びに適切な溶媒、たとえばジクロロメタンの存在下で、約0～25℃の温度で行なわれる。

段階Q：化合物XVIIIを、下記のようにして、式

【0056】

【化28】



【0057】の第三アミンと反応せしめ、式XIXの化合物を得た：

【0058】

【化29】



* 【0061】と反応せしめ、式XXのシリル化合物を得た。この反応は、典型的には、無機塩基、たとえばK₂CO₃及び適切な溶媒、たとえばジメチルホルムアミドの存在下で約25～50℃の温度で行なわれる。

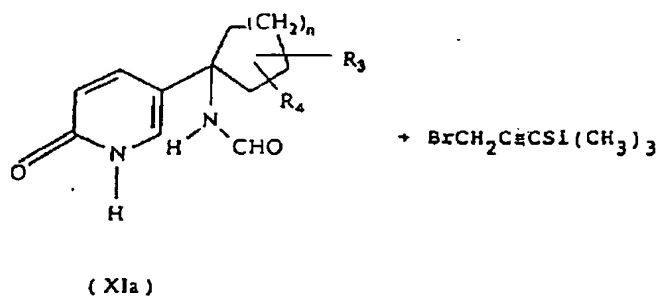
【0062】

【化31】

*

15

16

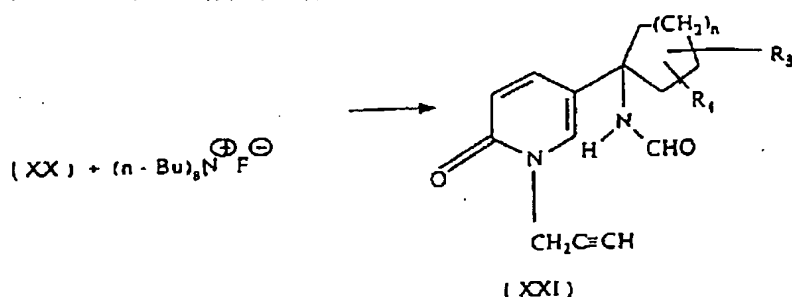


【0063】続いて、化合物XXを、下記のようにして、テトラ-*n*-ブチルアンモニウムフルオリドと反応せしめ、式XXIの化合物を得る。この反応は典型的には、適切な溶媒、たとえばテトラヒドロフランの存在下で約0 *

* ~25℃の温度で行なわれる。

【0064】

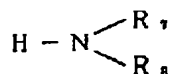
【化32】



【0065】段階Q：化合物XXIを、下記のようにして、パラホルムアルデヒド及び式

【0066】

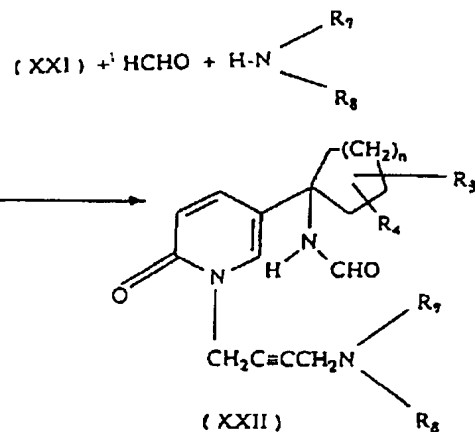
【化33】



【0067】の第二アミンと反応せしめ、式XXIIの化合物を得る(Mannich反応)。この反応は典型的には、塩化第一銅及び適切な溶媒、たとえばジオキサン存在下で約25~80℃の温度で行なわれる。

【0068】

【化34】

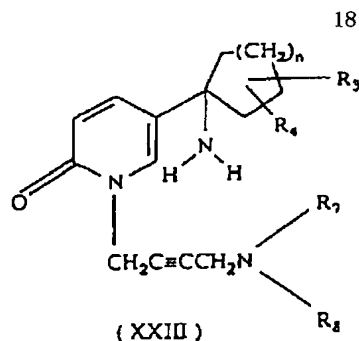


※ ※ 【0069】段階R：化合物XXIIを、下記のようにして、段階Jにおけるのと実質的に同じ態様で加水分解し、式XXIIの化合物を得る：

【0070】

【化35】

17

(XXII) + H₂O

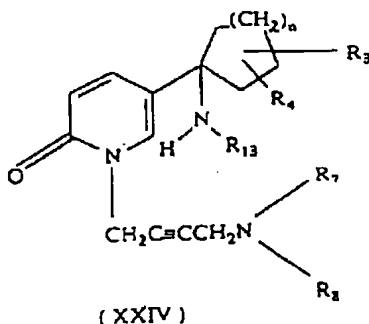
【0071】段階S：化合物XXIIIの第一アミノ水素の1つを、下記のように、上記段階K, L, M, N及び／又はOを用いることによって、R₁の定義内にある種々

* の他の官能基に転換することができる：

【0072】

【化36】

(XXIII)



【0073】上記化合物中、R₁₃は低級アルキルカルボニル、アリール低級アルキルカルボニル、低級アルキル、アリール低級アルキル又は

【0074】

【化37】

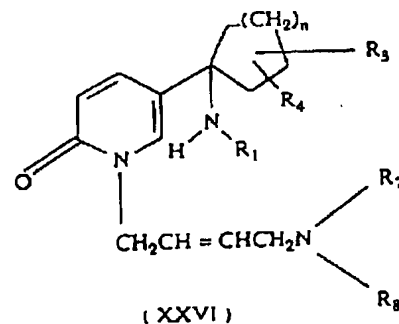
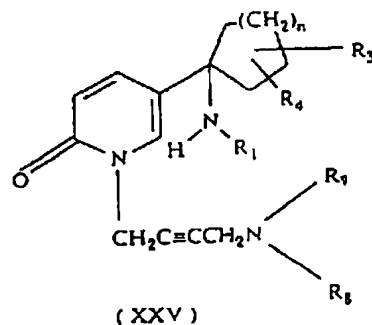


【0075】である。

段階T：前記段階のうち1つ又は複数の段階を用いることによって得られた式XXVの化合物を、下記のようにして触媒的に水素化し、式XXVIの化合物を得た。この水素化は、典型的には、適切な触媒、たとえばBaSO₄上、Pd及び適切な媒体、たとえばメタノールの存在下で、約25～50℃の温度で行なわれる。

【0076】

【化38】



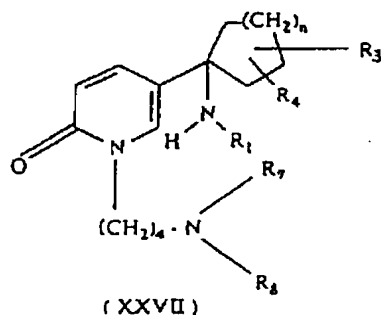
40

※

※【0077】段階U：化合物XXVIを下記のようにして触媒的に水素化し、式XXVIIの化合物を得た。この水素化は典型的には、適切な触媒、たとえば炭素上、Pd及び適切な媒体、たとえばエタノールの助けにより、約25～40℃の温度で行なわれる。

【0078】

【化39】

(XXVI) + H₂

【0079】本発明方法により得られる化合物から得られる式Iの化合物は、哺乳類の苦痛を緩和するそれらの能力により、鎮痛剤として有用である。その化合物の活性は、マウスにおける2-フェニル-1,4-ベンゾオノン誘発性苦痛、すなわち無痛覚症についての標準アッ

*セイにおいて示される [Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 95, 729 (1957)]。第1表は、この式Iの化合物のいくつかについての試験の結果を示す。

【0080】

第1表

化合物	鎮痛活性 (フェニルキノン苦痛)	
	鎮痛 P Q W、 20mg/kg (s.c.) で の苦痛の%阻害率	
シス-N-[1-(1,6-ジヒドロ-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジニル)-4-(1,1-ジメチルエチル)シクロヘキシル]-アセトアミド	47%	
5-(1-アミノ-4,4-ジメチルシクロヘキシル)-2(1H)-ピリジノン塩酸塩	62%	
5-(1-アミノシクロヘキシル)-1-(フェニルメチル)-2(1H)-ピリジノン塩酸塩	42%	
N-[1-(1,6-ジヒドロ-6-オキソ-3-ピリジニル)-シクロヘキシル][4-(4-フルオロベンゾイル)]-1-ピペリジネアセトアミド	77%	
N-[1-(1,6-ジヒドロ-6-オキソ-3-ピリジニル)-シクロヘキシル]アセトアミド	58%	
N-[1-(1,6-ジヒドロ-6-オキソ-3-ピリジニル)-シクロヘキシル]ベンズアミド	72%	
5-(1-アミノシクロヘキシル)-1-[4-(ピロリジン-1-イル)-2-ブチニル]-2(1H)-ピリジノン	53%	
(対照化合物)		
プロボキシフェン (Propoxyphene)	3.9mg/kg (s.c.) で50%	

式(I)の化合物はまた、種々の記憶機能障害、たとえばアルツハイマー病の処理のためにも使用され得る。

【0081】この利用性は、暗やみ回避アッセイ (Dark Avoidance Assay) におけるコリン作用性欠損記憶を回復するこれらの化合物の能力を決定することによって確かめられ得る。このアッセイにお

※いては、マウスは、不快な刺激を思い出すそれらの能力について24時間試験される。マウスを、暗区画室を含むチャンバに置き、強い白熱光が、その暗区画室にマウスを追いやり、ここで電気ショックが床上の金属プレートを通して供給される。動物を、その試験装置から除き、そして再び、24時間後、電気ショックを思い出す

能力について再び試験する。

【0082】スコポラミン、すなわち記憶障害を引き起こすことが知られている抗コリン剤が試験チャンバーへの動物の所期暴露の前に投与される場合、動物は、24時間後、試験チャンバーに置かれた後すぐに、暗区画室に再び入る。スコポラミンのこの効果は、活性試験化合物により阻止され、暗区画室への再入場の前の期間の増大をもたらす。

* 【0084】

第2表：暗やみ回避アッセイ

化合物	投与量、 mg/kg, s. c.	スコポラミン誘発 性記憶欠損逆転に よる動物の%
5-(1-アミノシクロヘキシル) -1-(フェニルメチル)-2(1 H)-ピリジノン塩酸塩	0.16	20%
5-(1-アミノ-4,4-ジメチ ルシクロヘキシル)-2(1H)- ピリジノン塩酸塩	2.5	20%
シス-N-[1-(1,6-ジヒド ロ-1-メチル-6-オキソ-3- ピリジニル)-4-(1,1-ジメ チルエチル)シクロヘキシル]-ア セトアミド	1.3	33%
N-[1-(1,2-ジヒドロ-1 -メチル-2-オキソ-5-ピリジ ニル)シクロヘキシル]-アセトア ミド	0.63	33%
フィソスチグミン (physostigmine) (対照)	0.31	20%

式Iの化合物の有効量が、種々の方法のいずれか、たとえばカプセル又は錠剤におけるような経口的に、滅菌溶液又は懸濁液の形で非経口的に及び多くの場合、滅菌溶液の形で静脈内に患者に投与され得る。それ自体有効であるが、遊離塩基の最終生成物は、安定性、結晶化の便利さ、高められた溶解性及び同様のことののためにそれらの医薬的に許容できる酸付加塩の形で配合され、そして投与され得る。

【0085】本発明の医薬的に許容できる酸付加塩を調製するために有用な酸は、無機酸、たとえば塩酸、臭酸、硫酸、硝酸、リン酸、及び過塩素酸、並びに有機酸、たとえば酒石酸、クエン酸、酢酸、琥珀酸、マレイン酸、フマル酸及び蔞酸を包含する。式Iの活性化合物は、たとえば不活性希釈剤又は食用キャリアーと共に経口投与され得、又はそれらはゼラチンカプセルに包含され又は錠剤に圧縮され得る。経口的治療投与のために

* 【0083】活性化合物についての結果は、動物のグループの百分率として表わされ、ここでスコポラミンの効果は、試験チャンバーへの配置と暗区画室への再入場との間の高められた間隔により明らかにされるように、阻止される。本発明の代表的な化合物及び対照化合物についての暗やみ回避アッセイの結果は、第2表に示される。

※は、本発明の活性化合物は、賦形剤と共に導入され得、そして錠剤、トローチ、カプセル、エリキシル、懸濁液、シロップ、オブラート、チューインガム及び同様のものの形で使用される。これらの調製物は、少なくとも0.5%の活性剤を含むべきであるが、しかしその特定の形に依存して変化し、そして便利には、4重量%〜約70重量%の単位であり得る。そのような組成物中の活性成分の量は、適切な投与量が得られるであろうような量である。本発明の好ましい組成物及び製剤は、経口投与量単位形が1.0〜300mgの活性化合物を含むように調製される。

【0086】錠剤、ピル、カプセル、トローチ及び同様のものはまた、次の成分を含むことができ、すなわち結合剤、たとえば微結晶性セルロース、トラガカントゴム又はゼラチン；賦形剤、たとえばスターチ又はラクトース、砕解剤、たとえばアルギン酸、プリモゲル (P r i

mogel)、コーンスターチ、及び同様のもの;滑剤、たとえばステアリン酸マグネシウム又はステロテックス(Sterotex);グリダント(glidant)、たとえばコロイド状二酸化珪素;及び甘味剤、たとえばスクロース又はサッカリン又は風味剤、たとえばペパーミント、サリチル酸メチル又はオレンジフレーバーが添加され得る。投与量単位形がカプセルである場合、それは、上記タイプの材料の他に、液体キャリアー、たとえば脂肪油を含むことができる。他の投与量単位形は、その投与量単位の物理的な形を変性する他の種々の材料、たとえばコーティングを含むことができる。従って、錠剤又はピルは、糖、セラック又は他の腸被覆剤により被覆され得る。シロップは、活性化化合物の他に、甘味剤のようなスクロス及びある保存剤、染料、着色剤及びフレーバーを含むことができる。これらの種々の組成物の調製に使用される材料は、医薬的に純粋であり、そして使用される量で非毒性である。

【0087】非経口投与のためには、本発明の活性成分は、溶液又は懸濁液中に導入され得る。これらの製剤は、少なくとも0.1%の活性化化合物を含むべきであるが、しかしその重量の0.5~約30%で変化する。そのような組成物における活性化化合物の量は、適切な投与量が得られるであろうような量である。本発明の好ましい組成物及び製剤は、非経口投与量単位が活性成分0.5~100mgを含むように調製される。

技術背景

式Iの化合物の例は次のものを包含する: N-[1-(1,6-ジヒドロ-6-オキソ-3-ピリジニル)シクロヘキシル]ホルムアミド; N-[1-(1,6-ジヒドロ-6-オキソ-3-ピリジニル)-4,4-ジメチルシクロヘキシル]ホルムアミド; N-[1-(1,6-ジヒドロ-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジニル)シクロヘキシル]アセトアミド; シス-N-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジニル)-4-(1,1-ジメチルエチル)-シクロヘキシル]アセトアミド; N-[1-(1,6-ジヒドロ-6-オキソ-1-(フェニルメチル)-3-ピリジニル)シクロヘキシル]ホルムアミド; 5-(1-アミノシクロヘキシル)-2(1H)-ピリジノン; 5-(1-アミノ-4,4-ジメチルシクロヘキシル)-2(1H)-ピリジノン; 5-(1-アミノシクロヘキシル)-1-メチル-2(1H)-ピリジノン; 5-(1-アミノシクロヘキシル)-1-(フェニルメチル)-2(1H)-ピリジノン; N-[1-(1,6-ジヒドロ-6-オキソ-3-ピリジニル)シクロヘキシル]ベンズアミド; N-[1-(1,6-ジヒドロ-6-オキソ-3-ピリジニル)シクロヘキシル]アセトアミド; N-[1-(1,6-ジヒドロ-6-オキソ-3-ピリジニル)シクロヘキシル]プロピオンアミド; N-[1-(1,6-ジヒドロ-1-メチル-6-オキソ-3-ピ

リジニル)シクロヘキシル]-ベンゼンアセトアミド; N-[1-(1,6-ジヒドロ-6-オキソ-1-(フェニルメチル)-3-ピリジニル)シクロヘキシル]-ベンゼンアセトアミド; N-[1-(1,6-ジヒドロ-6-オキソ-3-ピリジニル)シクロヘキシル]クロアセトアミド; N-[1-(1,6-ジヒドロ-6-オキソ-3-ピリジニル)シクロヘキシル]-[4-(4-フルオロベンゾイル)]-1-ピペリジンアセトアミド; 5-[1-(メチルアミノ)シクロヘキシル]-1-メチル-2(1H)-ピリジノン; 5-[1-(メチルアミノ)シクロヘキシル]-1-(フェニルメチル)-2(1H)-ピリジノン; N-[1-(1,6-ジヒドロ-6-オキソ-1-(2-プロピニル)-3-ピリジニル)シクロヘキシル]ホルムアミド; 5-(1-アミノシクロヘキシル)-1-[4-(ピロリジン-1-イル)-2-ブチニル]-2(1H)-ピリジノン; N-[1-[6-(ベンゾイルオキシ)-3-ピリジニル)シクロヘキシル]ベンズアミド; 5-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2(1H)-ピリジノン; N-[1-[6-(ベンゾイルオキシ)-3-ピリジニル)シクロヘキシル]ベンズアミド; 5-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2(1H)-ピリジノン; 5-(4,4-ジメチル-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2(1H)-ピリジノン; 5-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-メチル-2(1H)-ピリジノン; 5-[4-(1,1-ジメチルエチル)-1-ヒドロキシシクロヘキシル]-1-メチル-2(1H)-ピリジノン; 5-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-(フェニルメチル)-2(1H)-ピリジノン; 5-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-メトキシピリジン; 5-[4-(1,1-ジメチルエチル)-1-ヒドロキシシクロヘキシル]-2-メトキシピリジン。

【0088】次の例は、本発明を例示するために示される。

【0089】

【実施例】

例 1

5-プロモ-2-(トリイソプロピルシリルオキシ)ピリジン

トリイソプロピルシリルトリフルオロメタンスルホネート(65.4g)を、ジクロロメタン775ml中、5-プロモ-2(1H)-ピリジノン(33.8g)及び2,6-ルチジン(31.1g)の溶液に0℃で滴下した。得られた溶液を、15分間攪拌し、そして次に、それを水に注ぎ、そして層を分離した。水性相をジクロロメタンにより抽出し、そして組合された有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥せしめ、液体を得た。生成物をシリカゲル及びヘキサンによりスラリーした。濾過の後、油状物64.6gを得た。

【0090】例 2

5-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-(1H)-ピリジノン

n-ブチルリチウム（ヘキサン中において2.5M, 92ml）の溶液を、ジエチルエーテル800ml中、5-ブromo-2-トリイソプロピルジリルオキシピリジン（60.6g）の溶液に、-40～45℃で50分間にわたって滴下した。得られた溶液を、-40℃～-45℃で0.5時間攪拌し、そして次に、ジエチルエーテル25ml中、シクロヘキサノン（22.5g）を滴下した。その混合物を0℃に暖め、飽和塩化アンモニウム溶液により急冷し、そしてジエチルエーテルにより抽出した。組合された有機相を、飽和塩化ナトリウム溶液により洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥せしめ、濾過し、そして濃縮し、油状物として粗生成物79gを得た。

【0091】上記で形成された生成物を、0℃でアセトニトリル260mlに溶解し、そして弗化水素酸（水中、48%, 7.1ml）を急速に滴下した。その増粘懸濁液を5分間攪拌し、そして次に、沈殿せしめられた生成物を濾過により集め、粉末として5-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-(1H)-ピリジノン29.0gを得た。分析用サンプルを、メタノール/ジエチルエーテルからの再結晶化により得た（m. p. = 194～196℃）。

分析:

$C_{11}H_{16}NO_2$ についての:

計算値: 68.37% C, 7.82% H, 7.25% N
実測値: 68.46% C, 7.72% H, 7.23% N

例 3

5-(4,4-ジメチル-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-(1H)-ピリジノン

n-ブチルリチウム（ヘキサン中において1.6M, 132ml）の溶液を、ジエチルエーテル750ml中、5-ブromo-2-トリイソプロピルジリルオキシピリジン（63.6g）の溶液に、-40～45℃で50分間にわたって滴下した。得られた溶液を、-40℃～-45℃で0.5時間攪拌し、そして次に、ジエチルエーテル50ml中、4,4-ジメチルシクロヘキサノン（26.5g）を滴下した。その混合物を0℃に暖め、飽和塩化アンモニウム溶液により急冷し、そしてジエチルエーテルにより抽出した。組合された有機相を、飽和塩化ナトリウム溶液により洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥せしめ、濾過し、そして濃縮し、油状物として粗生成物75gを得た。

【0092】上記で形成された生成物を、0℃でアセトニトリル260mlに溶解し、そして弗化水素酸（水中、48%, 7.1ml）を急速に滴下した。その増粘懸濁液を5分間攪拌し、そして次に、沈殿せしめられた生成物を濾過により集め、粉末として5-(4,4-ジメチル-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-(1H)-ピリジノン26.0gを得た。分析用サンプルを、メタノール

ルからの再結晶化により得た（m. p. = 210～211℃）。

分析:

$C_{13}H_{19}NO$ についての:

計算値: 70.56% C, 8.65% H, 6.33% N
実測値: 70.67% C, 8.70% H, 6.35% N

例 4

5-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-メトキシピリジン

10 n-ブチルリチウム（ヘキサン中において1.6M, 150ml）の溶液を、ジエチルエーテル800ml中、5-ブromo-2-メトキシピリジン（39.3g）の機械的に攪拌された溶液に、-40℃で1時間にわたって滴下した。得られたスラリーを、-40℃～-45℃で45分間攪拌し、そして次に、ジエチルエーテル50ml中、シクロヘキサノン（23.5g）を滴下した。その混合物を約1時間にわたって0℃に暖め、そして飽和塩化アンモニウム溶液により急冷した。層を分離し、そして水性相をジエチルエーテルにより抽出した。組合された有機相を、飽和塩化ナトリウム溶液により洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥せしめ、濾過し、そして濃縮し、半固体物質を得た。ペンタンによる粉砕は、粉末として生成物29.0gを付与した。生成物8gの再結晶化は、プレート6.2gを付与した（m. p. 74～75℃）。

分析:

$C_{12}H_{17}NO_2$ についての:

計算値: 69.54% C, 8.27% H, 6.76% N
実測値: 69.53% C, 8.37% H, 6.76% N

例 5

シス/トランス5-(4-(1,1-ジメチルエチル)-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-メトキシピリジン

40 n-ブチルリチウム（ヘキサン中において1.6M, 100ml）の溶液を、ジエチルエーテル800ml中、5-ブromo-2-メトキシピリジン（40g）の溶液に、-40℃で1時間にわたって滴下した。得られた溶液を、-40℃～-45℃で45分間攪拌し、そして次に、ジエチルエーテル240ml中、4-t-ブチルシクロヘキサノン（39g）を1.5時間にわたって滴下した。その混合物を0℃に暖め、飽和塩化アンモニウムにより急冷した。層を分離し、そして水性相をジエチルエーテルにより抽出した。組合された有機相を、飽和塩化ナトリウム溶液により洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥せしめ、濾過し、そして濃縮し、半固体物質を得た。ペンタンによる粉砕は、追加の精製なしに続く反応に使用される。エピマーの混合物として粉末29gを付与した。

【0093】例 6

50 5-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-メチル-

2 (1H) -ピリジノン

5 - (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 2 - メトキシピリジン (17.1 g)、メチルヨーゾド (11.7 g) 及び炭酸カリウム (22.8 g) の混合物を、還流アセトニトリル 330 ml 中で 18 時間加熱した。その混合物を冷却し、そして濾過し、そして固形物をメタノールにより洗浄した。濾過を濃縮し、粉末 14.0 g を得、これを、追加の精製なしに続く反応に使用した。

【0094】例 7

シス/トランス-5 - [4 - (1, 1 - ジメチルエチル) - 1 - ヒドロキシシクロヘキシル] - 1 - メチル-2 (1H) - ピリジノン

シス/トランス 5 - [4 - (1, 1 - ジメチルエチル) - 1 - ヒドロキシシクロヘキシル] - 2 - メトキシピリジン (29.0 g)、メチルヨーゾド (15.6 g) 及び炭酸カリウム (30.0 g) の混合物を、還流アセトニトリル 440 ml 中で 18 時間加熱した。その懸濁液を冷却し、そして濾過し、そして固形物をメタノールにより洗浄した。濾液を濃縮し、そして沈殿した生成物を集め、粉末 32 g を得、これを、追加の精製なしに続く反応に使用した。

【0095】例 8

5 - (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - (フェニルメチル) - 2 (1H) - ピリジノン

5 - (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 2 - メトキシピリジン (26.3 g)、ベンジルブロミド (21.7 g) 及び炭酸カリウム (35 g) の混合物を、還流アセトニトリル 500 ml 中で 17 時間加熱した。その混合物を冷却し、そして濾過し、そして固形物をメタノールにより洗浄した。濾液を濃縮し、油状物 39.5 g を得た。シリカゲル上での HPLC (エチルアセテートによる溶出) は、固形物 20.8 g を付与した。

【0096】例 9

N - [1 - (1, 6 - ジヒドロ-6 - オキソ-3 - ピリジニル) シクロヘキシル] ホルムアミド塩酸塩

濃硫酸 (150 ml) を、トリフルオロ酢酸 770 ml 中、5 - (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 2 (1H) - ピリジノン (37.0 g) 及びシアン化カリウム (370 g) の懸濁液に 0℃ で 45 分間にわたって滴下した。得られた懸濁液を、室温で 17 時間攪拌し、そして 0℃ に冷却し、そしてジエチルエーテルをゆっくりと添加した。溶媒をデカントし、そして固形物をジエチルエーテルにより洗浄した。次に、生成物をメタノールに溶解し、そしてポリ-4 - ビニルピリジンにより中和した。ポリマーを濾過により除去し、そして濾液を濃縮し、白色フォームを得、これをメタノールに溶解し、エーテル性 HCl により酸性化した。溶媒を真空下で除去し、追加の精製を伴わないで続く反応に使用されるフォーム (43.2 g) を得た。

【0097】例 10

N - [1 - (1, 6 - ジヒドロ-6 - オキソ-3 - ピリジニル) - 4, 4 - ジメチルシクロヘキシル] ホルムアミド塩酸塩

濃硫酸 (54 ml) を、トリフルオロ酢酸 272 ml 中、5 - (4, 4 - ジメチル-1 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 2 (1H) - ピリジノン (15 g) 及びシアン化カリウム (13.2 g) の懸濁液に 0℃ で 45 分間にわたって滴下した。得られた懸濁液を、室温で 17 時間攪拌し、そして 0℃ に冷却し、そしてジエチルエーテルをゆっくりと添加した。溶媒をデカントし、そして固形物をジエチルエーテルにより洗浄した。次に、生成物をメタノールに溶解し、そしてポリ-4 - ビニルピリジンにより中和した。ポリマーを濾過により除去し、そして濾液を濃縮し、フォームを得、これをメタノールに溶解し、エーテル性 HCl により酸性化した。溶媒を真空下で除去し、そして沈殿した固形物 (7.1 g) を集め、そして追加の精製を伴わないで続く反応に使用した。

【0098】例 11

N - [1 - (1, 6 - ジヒドロ-1 - メチル-6 - オキソ-3 - ピリジニル) シクロヘキシル] - アセトアミド

濃硫酸 (40 ml) を、アセトニトリル 120 ml 中、5 - (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - メチル-2 (1H) - ピリジノン (6.38 g) の懸濁液に 0℃ で 45 分間にわたって滴下した。得られた溶液を、室温で 16 時間攪拌し、そして氷上に注ぎ、そして pH を 8 に調節した。生成物を、ジクロロメタン中に抽出し、そして組合された有機層をブラインにより洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥せしめ、濾過し、そして濃縮し、フォームを得た。酢酸エチルとの粉碎は、粉末 6.3 g を付与した。イソプロパノール/ジイソプロピルエーテルからの再結晶化は、結晶としての N - [1, 6 - ジヒドロ-1 - メチル-6 - オキソ-3 - ピリジニル) シクロヘキシル] - アセトアミド 4.86 g を付与した (m. p. 194 ~ 195℃)。

分 析:

C₁₄H₂₀N₂O₂ についての:

計算値: 67.72% C, 8.12% H, 11.28% N

実測値: 67.74% C, 8.12% H, 11.28% N

例 12

シス-N - [1 - (1, 6 - ジヒドロ-1 - メチル-6 - オキソ-3 - ピリジニル) - 4 - (1, 1 - ジメチルエチル) シクロヘキシル] アセトアミド

濃硫酸 (28 ml) を、アセトニトリル 83 ml 中、5 - (1 - ヒドロキシ-4 - (1, 1 - ジメチルエチル) シクロヘキシル) - 1 - メチル-2 (1H) - ピリジノン (5.5 g) の攪拌懸濁液に 0℃ で 45 分間滴下した。得られた溶液を、室温で 16 時間攪拌し、そして次にそれを氷上に注ぎ、そして pH を 8 に調整した。生成物を

ジクロロメタン中に抽出し、そして組合された有機層を飽和塩化ナトリウム溶液により洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥せしめ、濾過し、そして濃縮し、粉末3.45gを得た。イソプロパノール/ジイソプロピルエーテルからの再結晶化は、粉末(m. p. = 231~232℃) 2.2gを得た。

分析:

$C_{18}H_{28}N_2O_2$ についての:

計算値: 71.02% C, 9.27% H, 9.20% N

実測値: 70.68% C, 9.10% H, 9.13% N

例 13

N-[1-[1, 6-ジヒドロ-6-オキソ-1-(フェニルメチル)-3-ピリジニル]-シクロヘキシル]

ホルムアミド塩酸塩

濃硫酸(60ml)を、トリフルオロ酢酸290ml中、5-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-(フェニルメチル)-2(1H)-ピリジノン(20.3g)及びシアン化カリウム(14g)の懸濁液に0℃で30分間にわたって滴下した。得られた懸濁液を、室温で18時間攪拌し、そして0℃に冷却し、そしてジエチルエーテルをゆっくりと添加した。溶媒をデカントし、そして固形物をジエチルエーテルにより洗浄した。次に、生成物をメタノールに溶解し、そしてポリ-4-ビニルピリジンにより中和した。ポリマーを濾過により除去し、そして濾液を濃縮し、フォームを得た。その生成物をHCl塩に転換し、そして追加の精製を伴わないで続く反応に使用した。

【0099】例 14

5-(1-アミノシクロヘキシル)-2(1H)-ピリジノン塩酸塩

メタノール700ml中、N-[1-(1, 6-ジヒドロ-6-オキソ-3-ピリジニル)シクロヘキシル]ホルムアミド塩酸塩(43.0g)の溶液を、17時間、還流下で加熱し、そして次に冷却し、そして濃縮した。残留油状物を、メタノールと共に粉碎し、白色粉末13.1gを得た。メタノールからの再結晶化は、結晶(m. p. = 233~234℃) 5.5gを得た。

分析:

$C_{11}H_{17}ClN_2O$ についての:

計算値: 57.77% C, 7.49% H, 12.25% N

実測値: 57.89% C, 7.43% H, 12.26% N

例 15

5-(1-アミル-4, 4-ジメチルシクロヘキシル)-2(1H)-ピリジノン塩酸塩

メタノール125ml中、N-[1-(1, 6-ジヒドロ-6-オキソ-3-ピリジニル)-4, 4-ジメチルシクロヘキシル]ホルムアミド塩酸塩(7.05g)の溶液を、還流下で24時間加熱し、そして次にその溶液を

冷却し、そして25mlの体積に、真空下で濃縮した。沈殿した粉末を集め、分析的に純粋な5-(1-アミノ-4, 4-ジメチルシクロヘキシル)-2(1H)-ピリジノン塩酸塩(m. p. = 229~230℃) 3.07gを得た。

分析:

$C_{13}H_{20}N_2O \cdot HCl$ についての:

計算値: 60.81% C, 8.24% H, 10.91% N

10 実測値: 60.42% C, 8.17% H, 10.83% N

例 16

5-(1-アミノシクロヘキシル)-1-メチル-2(1H)-ピリジノン塩酸塩

濃硫酸(67ml)を、トリフルオロ酢酸334ml中、5-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-メチル-2(1H)-ピリジノン(17.2g)及びシアン化カリウム(16.3g)の懸濁液に0℃で45分間にわたって滴下した。得られた懸濁液を、室温で18時間攪拌し、そして0℃に冷却し、そしてジエチルエーテルをゆっくりと添加した。溶媒をデカントし、そして固形物をジエチルエーテルにより洗浄した。次に、生成物をメタノールに溶解し、そしてポリ-4-ビニルピリジンにより中和した。ポリマーを濾過により除去し、そして濾液を濃縮し、フォームを得た。これをメタノールに溶解し、エーテル性HClにより酸性化し、フォーム17.1gを得た。

30 【0100】上記形成された生成物を、メタノール300mlに溶解し、そして16時間、還流下で加熱した。得られた溶液を冷却し、そして50mlの体積に真空下で濃縮した。沈殿した生成物を集め、粉末として分析的に純粋な生成物10.9gを得た(m. p. = 240~245℃)。

分析:

$C_{12}H_{19}ClN_2O$ についての:

計算値: 59.38% C, 7.89% H, 11.54% N

実測値: 59.12% C, 7.83% H, 11.51% N

40 例 17

5-(1-アミノシクロヘキシル)-1-(フェニルメチル)-2(1H)-ピリジノン塩酸塩

メタノール200ml中、N-[1-[1, 6-ジヒドロ-6-オキソ-1-(フェニルメチル)-3-ピリジニル]-シクロヘキシル]ホルムアミド塩酸塩(13.4g)の溶液を、還流下で17時間加熱した。その混合物を冷却し、そして得られた結晶を集め、分析的に純粋な5-(1-アミノシクロヘキシル)-1-(フェニルメチル)-2(1H)-ピリジノン塩酸塩(m. p. = 248~250℃) 5.6gを得た。

分 析:

$C_{18}H_{23}ClN_2O$ についての:

計算値: 67.81% C, 7.27% H, 8.79% N

実測値: 67.76% C, 7.20% H, 8.75% N

例 18

N-[1-(6-(ベンゾイルオキシ)-3-ピリジニル)シクロヘキシル]ベンズアミド

ジクロロメタン100ml中、無水安息香酸(13.9g)、トリエチルアミン(11.6g)、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン(0.17g)及び5-(1-アミノシクロヘキシル)-2(1H)-ピリジノン塩酸塩(6.15g)の溶液を、室温で4時間攪拌した。得られた溶液を、ジクロロメタンにより希釈し、水及びブラインにより洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥せしめ、濾過し、そして濃縮し、固形物11.5gを得た。酢酸エチル/ヘキサンからの再結晶化は、針状の生成物(m.p.=167~168.5℃)5.6gを付与した。

分 析:

$C_{26}H_{24}N_2O_3$ についての:

計算値: 74.98% C, 6.04% H, 6.99% N

実測値: 74.80% C, 6.08% H, 6.99% N

例 19

N-[1-(1,6-ジヒドロ-6-オキソ-3-ピリジニル)シクロヘキシル]ベンズアミド

N-[1-(6-(ベンゾイルオキシ)-3-ピリジニル)シクロヘキシル]ベンズアミド塩酸塩(10.4g)の溶液を、還流メタノール75ml中で1時間加熱した。その溶液を冷却し、そして溶媒を真空下で除去した。残留油状物を、酢酸エチル及びヘキサンの混合物と共に粉碎し、固形物として粗生成物5.9gを得た。イソプロピルアルコールからの再結晶化は、柔毛状固形物(m.p.=223~224℃)1.91gを付与した。

分 析:

$C_{18}H_{20}N_2O_2$ についての:

計算値: 72.95% C, 6.80% H, 9.45% N

実測値: 72.85% C, 6.60% H, 9.73% N

例 20

N-[1-(1,6-ジヒドロ-6-オキソ-3-ピリジニル)シクロヘキシル]アセトアミド

ナトリウムメトキシド溶液(メタノール中、25%, 6ml)を、メタノール100ml中、5-(1-アミノシクロヘキシル)-2-(1H)-ピリジノン塩酸塩(6.0g)の懸濁液に添加し、そしてその混合物を室温で10分間攪拌した。溶媒を真空下で除去し、そして残留固形物をジクロロメタン260mlに懸濁した。ポリ-4-ビニルピリジン(5.42g)、無水酢酸(2.67g)及び触媒量の4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジンを添加し、そしてその混合物を室温で2時間攪拌し

た。その懸濁液を濾過し、そして固形残留物をメタノールにより洗浄した。濾液を濃縮し、固形物4.9gを得た。メタノールからの再結晶化は、2回の収穫で生成物(m.p.=238~242℃)1.69gを付与し、ここでそれぞれは分析的に純粋であった。

分 析:

$C_{18}H_{18}N_2O$ についての:

計算値: 66.64% C, 7.74% H, 11.96% N

10 実測値: 66.47% C, 7.69% H, 11.87% N

例 21

N-[1-(1,6-ジヒドロ-6-オキソ-3-ピリジニル)シクロヘキシル]プロピオンアミド

ジクロロメタン170ml中、無水プロピオン酸(8.9g)、トリエチルアミン(13.8g)、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン(47mg)及び5-(1-アミノシクロヘキシル)-2(1H)-ピリジノン塩酸塩(7.81g)の溶液を、室温で4時間攪拌した。

20 得られた混合物を水により希釈し、そしてジクロロメタンにより抽出した。組合された有機層を飽和炭酸水素ナトリウム溶液及びブライアンにより洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥せしめ、濾過し、そして濃縮し、固形物6.1gを得た。エタノールからの再結晶化は、結晶として生成物4.6gを付与した(m.p.=227~228℃)。

分 析:

$C_{14}H_{20}N_2O_2$ についての:

計算値: 67.72% C, 8.12% H, 11.28% N

30 実測値: 67.42% C, 8.18% H, 11.18% N

例 22

N-[1-(1,6-ジヒドロ-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジニル)シクロヘキシル]-ベンゼンアセトアミド

フェニル酢酸(4.2g)を、ジクロロメタン280ml中、カルボニルジイミダゾール(5.1g)の溶液に室温で添加した。得られた溶液を1時間攪拌し、そして次に、トリエチルアミン(3.2g)及び5-(1-アミノシクロヘキシル)-1-メチル-2(1H)-ピリジノン塩酸塩(6.9g)を連続的に添加した。得られた懸濁液を、室温で16時間攪拌し、そして次に、水を添加し、そして層を分離した。水性相を酢酸エチルにより抽出し、そして組合された有機層を飽和塩化ナトリウム溶液により洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥せしめ、濾過し、そして濃縮し、固形物6.1gを付与した。生成物をイソプロパノールから2度再結晶化し、結晶として生成物1.68gを得た(m.p.=221~223℃)。

分 析:

$C_{20}H_{24}N_2O_2$ についての:

計算値: 74.05% C, 7.46% H, 8.63% N

実測値: 73.69% C, 7.64% H, 8.49% N

例 23

N-[1-(1,6-ジヒドロ-6-オキソ-1-(フェニルメチル)-3-ピリジニル)-シクロヘキシル]-ベンゼンアセトアミド

塩化フェニルアセチル (1.6 g) を、ジクロロメタン 70 ml 中、5-(1-アミノシクロヘキシル)-1-(フェニルメチル)-2(1H)-ピリジノン (2.9 g)、ポリ-4-ビニルピリジン (2.1 g) 及び触媒量の 4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジンの十分に攪拌された懸濁液に添加し、そして得られた混合物を室温で 3 時間攪拌した。その反応混合物を濾過し、そして濾液を濃縮し、油状物 4.1 g を付与した。カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、酢酸エチルによる抽出) 処理は、フォーム 2.1 g を付与した。酢酸エチル/ヘキサンからの再結晶は、針状物として分析的に純粋な生成物 1.7 g を付与した (m. p. = 152~153 °C)。

分 析:

$C_{26}H_{28}N_2O_2$ についての:

計算値: 77.97% C, 7.05% H, 6.99% N

実測値: 77.97% C, 7.07% H, 6.96% N

例 24

N-[1-(1,6-ジヒドロ-6-オキソ-3-ピリジニル)シクロヘキシル]クロロアセトアミド

トリイソプロピルシリルトリフルオロメタンスルホネート (9.98 g) を、ジクロロメタン 330 ml 中、5-(1-アミノシクロヘキシル)-2-(1H)-ピリジノン (6.26 g) 及び 2,6-ルチジン (3.49 g) の懸濁液に滴下した。得られた混合物を室温で 2 時間攪拌し、そして次に、水中に注いだ。層を分離し、そして水性相をジクロロメタンにより抽出した。組合された有機層を水及びブライアンにより洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥せしめ、そして濃縮し、油状物 9.66 g を得た。

【0101】上記形成された生成物の一部 (7.83 g) を、ジクロロメタン 100 ml 中、ポリ-4-ビニルピリジン (4.5 g)、無水クロロ酢酸 (3.8 g) 及び触媒量の 4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジンと共に組合した。その混合物を 2 時間攪拌し、そして次に濾過した、濾液を濃縮し、固形物として生成物 1.9 g を付与した。

【0102】例 25

N-[1-(1,6-ジヒドロ-6-オキソ-3-ピリジニル)シクロヘキシル]-[4-(4-フルオロベンゾイル)]-1-ピペリジンアセトアミド

N-[1-(1,6-ジヒドロ-6-オキソ-3-ピリ

ジニル)シクロヘキシル]クロロアセトアミド (1.74 g), 4-(4-フルオロベンゾイル)ピペリジン塩酸塩 (1.57 g) 及びジイソプロピルエチルアミン (1.67 g) の混合物を、還流アセトニトリル 35 ml 中で 1 時間加熱した。得られた懸濁液を室温に冷却し、そして固形物を集め、固形物 1.8 g を得た。メタノールからの再結晶化は、固形物として生成物 1.1 g を付与した (m. p. = 243~245 °C)。

分 析:

10 $C_{25}H_{30}FN_3O_3$ についての:

計算値: 68.32% C, 6.88% H, 9.56% N

実測値: 68.23% C, 7.07% H, 9.57% N

例 26

5-[1-(メチルアミノ)シクロヘキシル]-1-メチル-2(1H)-ピリジノンジヒドロクロリド

20 テトラヒドロフラン 70 ml 中、酢酸 (25.0 g) の溶液を、テトラヒドロフラン 420 ml 中、硼水素化ナトリウム (1.58 g) 及び N-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジニル]シクロヘキシル]-ホルムアミド (20.0 g) の機械的攪拌懸濁液に 0 °C で 1 時間にわたって滴下した。得られた混合物を、還流するために加熱し、そしてその温度で 17 時間攪拌した。その反応混合物を室温に冷却し、そして溶媒を真空中で除去した。残留物を水と共に急冷し、そして生成物をジクロロメタン中に抽出した。組合された有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥せしめ、濾過し、濃縮し、油状物 12.7 g を得た。シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーによる精製 (トリエチルアミン/メタノール/酢酸エチルによる溶出) は、油状物として生成物 6.5 g を付与し、これをメタノールに溶解し、そしてエーテル性 HCl により酸性化した。溶媒を真空中で除き、そして生成物をエタノール/酢酸エタノールから結晶化した。エタノールからの 2 回の再結晶化は、分析的に純粋な固形物 3.3 g を付与した (m. p. = 190~191.5 °C)。

分 析:

についての:

計算値: 53.25% C, 7.56% H, 9.55% N

実測値: 53.22% C, 7.70% H, 9.50% N

40 例 27

5-[1-(メチルアミノ)シクロヘキシル]-1-(フェニルメチル)-2(1H)-ピリジノンフマレー
上

50 テトラヒドロフラン 50 ml 中、酢酸 (19.86 g) の溶液を、テトラヒドロフラン 328 ml 中、硼水素化ナトリウム (12.3 g) 及び N-[1,6-ジヒドロ-1-(フェニルメチル)-6-オキソ-3-ピリジニル]シクロヘキシル]-ホルムアミド (20.4 g) の機械的攪拌懸濁液に 0 °C で 1 時間にわたって滴下した。得られた混合物を、還流するために加熱し、そしてその温度

で17時間攪拌した。その反応混合物を室温に冷却し、そして溶媒を真空下で除去した。残留物を水と共に急冷し、そして生成物をジクロロメタン中に抽出した。組合された有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥せしめ、濾過し、濃縮し、油状物14.5gを得た。シリカゲル上でのHPLCによる精製(トリエチルアミン/メタノール/酢酸エチルによる溶出)は、油状物として生成物7.5gを付与し、この一部(4.3g)を熱酢酸エチルに溶解し、そして熱メタノール中、フマル酸溶液の当量を前記溶液に添加した。その溶液を冷却し、そして得られた結晶を集め、分析的に純粋な物質5.2gを得た

(m. p. = 184~185°C)。

分析:

についての:

計算値: 66.97% C, 6.84% H, 6.79% N

実測値: 66.91% C, 6.86% H, 6.77% N

例 28

N-[1-[1,6-ジヒドロ-6-オキソ-1-(2-プロピニル)-3-ピリジニル]-シクロヘキシル]ホルムアミド

ジメチルホルムアミド250ml中、N-[1-(1,6-ジヒドロ-6-オキソ-3-ピリジニル)-シクロヘキシル]ホルムアミド(13.8g)、3-ブロモ-1-トリメチルシリル-1-プロピン(8.87g)及び炭酸カリウム(17.3g)の十分に攪拌された混合物を、室温で18時間維持した。その混合物を濾過し、そして溶媒を真空中で除去し、固形物16.2gを得た。

【0103】上記で調製された化合物の一部(12.1g)を、0°Cでテトラヒドロフラン150mlに溶解し、そしてテトラ-*n*-ブチルアンモニウムフルオリド(テトラヒドロフラン中において1M, 36.1ml)により滴下処理した。得られた溶液を0.5時間攪拌し、そして次に水中に注いだ。水性相を分離し、そして酢酸エチルにより抽出した。組合された有機層をMgSO₄上で乾燥せしめ、そして濃縮し、粗生成物6.8gを得た。これを、上記のようにして得られた追加の生成物3.3gと共に組合し、そしてシリカゲル上でHPLC(メタノール/酢酸エチルによる溶出)を通して精製し、純粋な化合物7.2gを得た。

*【0104】例 29

5-(1-アミノシクロヘキシル)-1-[4-(ピロリジン-1-イル)-2-ブチニル]-2(1H)-ピリジノン

塩化第1銅(0.9g)を、ジオキサン26ml中、N-[1-[1,6-ジヒドロ-6-オキソ-1-(2-プロピニル)-3-ピリジニル]-シクロヘキシル]ホルムアミド(6.7g)、パラホルムアルデヒド(0.94g)及びピロリジン(2.2g)の混合物に一部ずつ添加した。得られた溶液を室温で2時間攪拌し、そして次にそれを10% HCl溶液により酸性化した。水性層を分離し、ジクロロメタンにより抽出し、そしてNa₂CO₃により塩基性にした。生成物をジクロロメタン中に抽出し、そして組合された有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥せしめ、濾過し、そして濃縮し、油状物を得た。粗生成物をシリカゲル上に析出し(35g)、そしてシリカゲルのパッドを通して濾過した(20%メタノール/80%酢酸エチルによる溶出)。濾液の濃縮は、生成物6.02gを付与した。生成物の一部(5.42g)を、メタノールに溶解し、そしてエーテル性HClにより酸性化した。得られたフォームを、追加の精製を伴わないで続く反応に使用した。

【0105】上記で形成された塩酸塩(15.9mmol)を、メタノール90mlに溶解し、そして得られた溶液を還流下で16時間加熱した。その溶液を冷却し、そして溶媒を真空下で除去した。残留物を飽和NaHCO₃溶液により塩基性にし、そして生成物をジクロロメタン中に抽出した。組合された有機層を、K₂CO₃上で乾燥せしめ、濾過し、そして濃縮し、粗生成物4.3gを得、これをシリカゲルを通して濾過し(酢酸エチルによる溶出)、固形物として生成物4.0gを得た。酢酸エチル/ヘキサンからの再結晶化は、分析的に純粋な生成物1.9gを付与した(m. p. = 97~99°C)。

分析:

C₁₉H₂₇N₃Oについての:

計算値: 72.81% C, 8.68% H, 13.41% N

実測値: 72.69% C, 8.59% H, 13.28% N

*

フロントページの続き

(72)発明者 フィンク, デビッド マーク

アメリカ合衆国, ペンシルバニア 18901,

ドイレスタウン, オールド ダブリン パ

イク 70, レジェンシィ ウッズ